

Aus dem Robert Koch-Institut
Direktor: Professor Dr. med. Georg H e n n e b e r g

DIE CYTOMEGALIE -
VORKOMMEN VON ANTIKÖRPERN BEI KINDERN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rudolf Stelzig
aus Leitmeritz

1969

Aus dem Robert Koch-Institut
Direktor: Prof. Dr. med. Georg H e n n e b e r g

Die Cytomegalie -
Vorkommen von Antikörpern bei Kindern

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rudolf Stelzig
aus Leitmeritz

Dekan: Prof. Dr. med. Hans-Heinz N a u m a n n
Referent: Prof. Dr. med. Georg H e n n e b e r g
Korreferent: Prof. Dr. med. Adalbert L o e s c h k e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. September 1969

Disposition

1. Einleitung
 2. Literaturüberblick zur Cytomegalie
 - 2.1 Kurze Darstellung der Entwicklung
 - 2.2 Zum Verhalten des Cytomegalovirus
 - 2.3 Klinik und Einteilung der Cytomegalie
 - 2.4 Häufigkeit und Vorkommen
 - 2.41 Sektionsergebnisse in der Literatur
 - 2.42 Besondere Erkrankungsformen
 - 2.421 "Cytomegalovirus-Mononukleose"
 - 2.422 Cytomegalie bei Leukämie
 - 2.5 Infektionsweg
 - 2.6 Virusbedingte Entwicklungsstörungen
 - 2.7 Entwicklungsstörungen und Cytomegalie
3. Angaben im Schrifttum über das Vorkommen von Antikörpern
4. Untersuchungen über das Vorkommen von Antikörpern bei Kindern in Berlin
 - 4.1 Material
 - 4.2 Methode
 - 4.3 Ergebnisse
5. Diskussion der Untersuchungsergebnisse
6. Zusammenfassung
7. Literaturangaben



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Die Cytomegalie gehört zu den weniger bekannten Viruskrankheiten. Ihr Erreger ist das Cytomegalovirus, das weit verbreitet ist. Der Durchseuchungsgrad der Bevölkerung scheint außerordentlich hoch zu sein.

"Eine pathogene Bedeutung besitzt das Virus besonders für Feten, Frühgeborene und junge Säuglinge" (Zit. n. SEIFERT, 47).

Wie die Sektionsergebnisse der vergangenen Jahre vielerorts zeigen, ist die Zahl der an Cytomegalie erkrankten Kinder nicht unbedeutend. Aus Deutschland liegen Angaben über das Cytomegalievorkommen bisher nur von routinemäßig durchgeführten Sektionen vor. Vergleichbare Ergebnisse über das Vorkommen von komplementbindenden Antikörpern gegen das Cytomegalovirus sind derzeit aus Deutschland nicht bekannt.

In der vorliegenden Arbeit soll über das Antikörpervorkommen bei einer Gruppe von Kindern verschiedenen Alters berichtet werden.

Die Untersuchungsergebnisse stammen aus dem ROBERT KOCH-INSTITUT und wurden mir freundlicherweise für die Auswertung zur Verfügung gestellt. Sie wurden, um einen Vergleich mit denen anderer Autoren zu ermöglichen, gleichfalls mittels der Komplementbindungsreaktion gewonnen.

Eine Darstellung des Krankheitsbildes bei Kindern und Erwachsenen, wie auch der beobachteten Mißbildungen bei gleichzeitiger Cytomegalievirusinfektion, soll anhand der Literatur vorangehend dargestellt werden.

2. Literaturüberblick zur Cytomegalie

2.1 Kurze Darstellung der Entwicklung

RIBBERT sprach 1881 erstmals von einer "Krankheit mit protozoenartigen Zellen" und veröffentlichte 1904 seine Beobachtungen (96). MÜLLER (86) brachte Befunde "über die protozoenartigen Gebilde in den Harnkanälchenepithelien Neugeborener" mit der Lues in Zusammenhang. Gleichartige Zellen entdeckten GOODPASTURE und TALBOT (41) auch in Speicheldrüsen von Meerschweinchen. Eine virusbedingte Genese wurde bereits vermutet. 1926 gelang COLE und KUTTNER (16) die Tierpassage des Virus über sieben Meerschweinchengenerationen.

Seit 1953 isolierten ROWE u. Mitarb. (101, 102) und SMITH (114) das Cytomegalievirus ("cytopathogenic agent") aus menschlichen Speicheldrüsen und konnten es in Gewebekulturen weiterzüchten. Sie wiesen auch neutralisierende und komplementbindende Antikörper gegen das Virus in menschlichen Seren nach. WELLER u. Mitarb. (140) fanden das Virus bei Kindern, die an Cytomegalie ("Salivary Gland Virus Disease" oder "Cytomegalic Inclusion Disease") erkrankt waren.

Bedeutsam für die weiteren virologischen und serologischen Arbeiten war die Entdeckung von BLACK u. Mitarb. (9). Sie stellten fest, daß das Cytomegalievirus von Menschen, Affen, Meerschweinchen und Mäusen jeweils nur in homologen Gewebekulturen sich vermehrt, und daß serologische Kreuzreaktionen weder in der Komplementbindungsreaktion noch im Neutralisationstest möglich sind. Auf Grund dieser hohen Artspezifität des Erregers scheint eine Infektion des Menschen durch Kontakt mit Tieren ausgeschlossen zu sein. Entgegen früherer Annahme kann daher die Cytomegalie nicht mehr zu den Anthroprozoonosen gezählt werden (89).

2.2 Zum Verhalten des Cytomegalovirus

Das Cytomegalovirus gehört zu den mittelgroßen, membranbegrenzten Viren und wird zu der Herpes-Gruppe gezählt (2, 49, 108, 112). Sowohl in vivo als auch in vitro führt es zur Ausbildung von typischen Riesenzellen mit Kern- und Zytoplasma-Einschlußkörperchen (22, 52, 101, 105, 106, 108, 113, 124). Dieses morphologische Substrat - Riesenzelle mit Kerneinschluß - ist pathognomonisch für die Cytomegalie und gab ihr den Namen. MINDER (85) spricht in diesem Zusammenhang von einer "abnormen Cytomorphose".

Die cytomegalen Zellen besitzen etwa vierfache Größe (30 μ) der Normalzellen bei erhaltener Kern-Plasma-Relation. Der Kerneinschlußkörper (rund, oval oder gelappt) ist bis zur Kernmembran von einem optisch helleren Hof umgeben und von dem randständigen Kernchromatin und den Nukleolen deutlich getrennt (Margination). Dadurch kommt das charakteristische "eulenaugenartige" Bild zustande. Im Zytoplasma finden sich fast regelmäßig zahlreiche kleine und feingranulierte Einschlüsse, die teilweise von Vakuolen umgeben sind. STERN und FRIEDMANN (117) beobachteten, daß die Bildung neuer Viren im Zellkern erfolgt und der Kerneinschlußkörper DNS-Viruspartikel enthält. "Der cytomegale Kerneinschluß stellt temporär ein nukleäres Reproduktionszentrum des Cytomegalovirus dar" (124). Eine Vermehrung des Virus gelang bisher nur in menschlichen Fibroblastenkulturen. Für die Virusaufbereitung ist von Bedeutung, daß es überwiegend in zellgebundener Form vorkommt (2, 4).

WELLER u. Mitarb. (139) untersuchten die Antigeneigenschaften des Virus im Neutralisationstest anhand von Seren Cytomegaliekranker. Die Ergebnisse mit vier verschiedenen Stämmen bewiesen, daß diese Virusgruppe serologisch nicht einheitlich reagiert. Von den Autoren wurde daher die Bezeichnung "Cytomegalovirus-Gruppe" vorgeschlagen.

2.3 Klinik und Einteilung der Cytomegalie

Die Cytomegalie wird im allgemeinen in eine lokalisierte und eine generalisierte Form eingeteilt. Hierbei beziehen sich die Begriffe "lokalisiert" und "generalisiert" auf den Nachweis cytomegalen Zellen im Bereich der Kopfspeicheldrüsen oder auch in anderen Organen. Während bei der lokalen Cytomegalie der Befund bei der Sektion eher zufällig oder zusätzlich erhoben wird, führen die Organveränderungen und Folgekrankheiten der generalisierten Form häufig unmittelbar zum Tode. Generalisiert tritt sie vorwiegend bei Neugeborenen, besonders Frühgeborenen auf. Die Symptome entsprechen denen des Erythroblastosekomplexes: Icterus gravis, Hepatosplenomegalie, Anämie mit Erythroblastämie, Thrombocytopenie und petechiale Hautblutungen. Zusätzlich treten oft cerebrale periventriculäre Verkalkungen auf, die auch bei der Toxoplasmose vorkommen.

OEHRLE (89) gibt als Leitsymptome der generalisierten Cytomegalie bei Neugeborenen nach der Häufigkeit geordnet an:

Hepatosplenomegalie	85 %
Mitbeteiligung des ZNS	64 %
verstärkter Ikterus	61 %
Purpura	54 %

Bei der Beobachtung über längere Zeit von 12 Kindern mit generalisierter Cytomegalie - die Diagnose war durch wiederholte Virusisolierung und serologisch gesichert worden - fanden WELLMER u. Mitarb. (138) charakteristische Symptome:

Hepatosplenomegalie (12 von 12), Ikterus (10 von 12), Mikrozephalie (7 von 12), geistige Verlangsamung (7 von 12), Petechien (5 von 12), Chorioretinitis (4 von 12) und cerebrale Verkalkungen (3 von 12).

Bei älteren Säuglingen sind die Symptome nicht immer charakteristisch. Bestimmte organgebundene Formen treten oft in Erscheinung.

Die cerebrale Verlaufsform ist nach OEIME (90, 91) für die Entwicklung des Kindes von größter Bedeutung. Sie findet sich bei 2/3 der Neugeborenenfälle von Cytomegalie und soll häufig als geburtstraumatischer Hirnschaden fehlgedeutet werden. Klinisch treten nekrotisierende und verkalkende Enzephalitis, Krämpfe, Fehlbildungen des Gehirns, geistige und körperliche Retardierung auf (21, 46, 58, 90, 91, 125). Eine intrauterin erworbene Infektion kann bei der Geburt bereits ausgeheilt sein. Im Röntgenbild sind dann lediglich noch intrakranielle, vorwiegend periventrikuläre Verkalkungen sichtbar (103, 128).

Die Hepatosplenomegalie ist das häufigste Symptom. In der Leber kommt es zur chronischen Hepatitis mit zelliger Infiltration und gestörten Funktionen (36, 49, 118, 120). Der Ikterus gravis wird durch den Leberschaden verständlich. In diesem Zusammenhang wird die Cytomegalie als Ursache für infantile Leberzirrhosen erwähnt (43, 129). HANSHAW u. Mitarb. (48) fanden bei 9 von 23 Kindern mit Hepatomegalie oder chronischer Leberkrankheit das Cytomegalovirus.

Bei der renalen Form sind regelmäßig abgestoßene und cytomegale Tubulusepithelien im Harnsediment nachweisbar (57, 90, 105, 122).

Die pulmonale Verlaufsform kann bei Neugeborenen, älteren Säuglingen und Erwachsenen auftreten. HANSHAW (46) sieht sie als die häufigste Form der postnatal erworbenen Cytomegalie an. Sehr oft kommt sie in Verbindung mit Pertussis oder einer interstitiellen Pneumonie vor, die klinisch dann als einziges Symptom erscheinen kann.

Eine gastrointestinale Form der Cytomegalie wird bei Säuglingen, die durch Nichtgedeihen und Dyspepsie auffallen, und bei Erwachsenen gefunden (39, 46, 68, 90, 95).

Nach der Häufigkeit der Organlokalisationen bei generalisierter Cytomegalie geordnet, werden cytomegale Zellen in Mundspeicheldrüsen, Nieren, Lungen, Leber, seltener im Pankreas, in der Schilddrüse, im Magen-Darm-Kanal und Gehirn gefunden.

Zusammenfassend kann man die Cytomegalie nach SEIFERT und OEHME (89, 90, 107, 110) folgendermaßen einteilen:

I. Cytomegalie im Kindesalter

1. lokalisierte Cytomegalie der Speicheldrüsen

2. generalisierte Cytomegalie

a) primär tödliche Form (angeboren)

b) als Basis- oder Folgekrankheit:

1) cerebrale Form

2) pulmonale Form

3) hepatosplenomegale Form

4) renale Form

5) gastrointestinale Form

II. Cytomegalie bei Erwachsenen

vorwiegende Verlaufsformen:

1. pulmonal

2. gastrointestinal

2.4 Häufigkeit und Vorkommen der Cytomegalie

Auf die besondere Bedeutung der Cytomegalie für Feten, Neugeborene und Säuglinge wurde bereits hingewiesen. Dementsprechend tritt auch in diesem Alter die Erkrankung am häufigsten auf. Im Erwachsenenalter gehört sie zu den Seltenheiten; sie wird dann als terminale Komplikation bei anderen Krankheiten beobachtet.

Aus der Literatur geht hervor, daß die Diagnose intra vitam selten gesichert werden konnte. Aufschlußreich hinsichtlich der Häufigkeit cytomegalen Befunde sind daher Sektionen.

2.41 Sektionsergebnisse in der Literatur

Nach LINZENMEIER (69) haben 10-32 % aller seziierten Kinder bis zu zwei Jahren cytomegale Veränderungen in den Speicheldrüsen, davon 1 % in generalisierter Form.

In Warschau stellte GAJL-PECZALSKA (37) bei 5 % aller unselektierten Autopsien generalisierte Cytomegalie fest; bei Kindern bis zu einem Jahr waren sogar 6,4 % zu finden.

Von 279 untersuchten Speicheldrüsen bei Kindern bis zu zwei Jahren fand VOTTEL (132) 51 (18 %) mit cytomegalen Veränderungen. Bei 758 Sektionen der gleichen Altersgruppe wurden 21 Fälle (2,7 %) mit generalisierter Erkrankung diagnostiziert.

MIKLOS (83) teilt mit, von 50 seziierten Säuglingen in Ungarn zeigten 12 (24 %) Cytomegalie, davon einmal generalisiert.

SEIERT und OEHME (110) untersuchten 822 Kinder und sicherten 76 Cytomegaliefälle (9 %), wovon 14 (1,5 %) generalisierte Formen waren. Sie geben ferner allgemein an, daß eine Cytomegalie der Kopfspeicheldrüsen bei etwa 10 % aller Kinder bis zum 14. Lebensjahr gefunden wird. Die generalisierte Form liegt bei

1 % des kindlichen Beobachtungsgutes. In zehn Jahren hat

EBERT (30) bei 3919 Sektionen von Kindern bis zum 15. Lebensjahr 38 Cytomegaliefälle (24 lokale, 14 generalisierte) gefunden, insgesamt also 0,9 %.

MÜLLER (53) fand bei 145 routinemäßig untersuchten Kindern bis zu zwei Jahren keine Cytomegalie und nimmt daher an, das Cytomegalovirus komme in Südwestdeutschland seltener vor.

Eine umfangreiche Zusammenstellung der bisher bekannten Cytomegaliefälle, die durch Autopsie diagnostiziert wurden, geben DIOSI u. Mitarb. (25). Danach wurden in 35 Beobachtungsreihen bei insgesamt 6420 Untersuchungen von Speicheldrüsen 496 (7,7 %) lokale Erkrankungen gesichert. In 37 weiteren Untersuchungsreihen bei 38 776 Obduktionen waren es 230 Fälle (0,5 %) mit generalisierter Cytomegalie. Zu dieser Übersicht werden keine Altersangaben mitgeteilt.

Welche Bedeutung der Cytomegalie bezüglich der Todesursache zukommt, kann aus den vorliegenden Zahlen nicht erschlossen werden. Wahrscheinlich führt lediglich die generalisierte Erkrankung zum Tode, wie VORTEL und PLACHY (135) sowie NAEYE (87) anhand ihres Beobachtungsgutes feststellten.

2.42 Besondere Erkrankungsformen

Im neueren Schrifttum wird auf bisher nicht bekannte Formen von Cytomegalien eingegangen, die bei älteren Kindern und Erwachsenen vorkommen. Virologisch, serologisch und teilweise auch durch Autopsie wurde die Cytomegalie bei malignen Erkrankungen, besonders Leukämien, nach Transplantationen sowie bei einem mononukleose-ähnlichen Krankheitsbild beschrieben.

2.421 "Cytomegalovirus-Mononukleose"

1965 teilten erstmals KLEMOLA und KÄÄRIÄINEN (61) ein Krankheitsbild mit, das klinisch und hämatologisch der infektiösen Mononukleose ähnlich ist, aber keine heterophilen Antikörper (negativer Paul-Bunnell-Test) aufweist. Komplementbindende Antikörper gegen das Cytomegalovirus mit deutlichem Titeranstieg wurden nachgewiesen, der jedoch bei echter Mononukleose

mit positiver Paul-Bunnell-Reaktion ausblieb. Auch bei verschiedenen anderen Infektionskrankheiten war nie ein Antikörpertiteranstieg gegen Cytomegalovirus zu verzeichnen. Obengenannte Autoren und Mitarb. (55, 60) beschrieben noch mehrere Fälle von "Cytomegalovirus-Mononukleose", auch nach Operationen mit Bluttransfusionen, wobei ihnen der Antikörnernachweis und die Virusisolierung gelangen. LAMB und STERN (66) haben über ähnliche Befunde berichtet.

Es wird eine Aktivierung einer latenten Cytomegalovirusinfektion diskutiert, besonders nach vorangegangener immunsuppressiver Therapie.

2.422 Cytomegalie bei Leukämie

Über Cytomegalie-Infektionen bei malignen Erkrankungen, vorwiegend bei Leukämien, wurde ebenfalls berichtet (1, 10, 11, 19, 42, 50, 51, 79, 93, 98, 119). So fanden DUVALL u. Mitarb. (29) bei 11 von 32 Patienten im Alter von 16-75 Jahren mit malignen neoplastischen Krankheiten das Virus im Urin und Sputum. Von diesen 11 Virusausscheidern wurden 5 generalisierte Cytomegalien durch Autopsie gesichert. BODEY u. Mitarb. (10) sahen innerhalb von 10 Jahren bei 394 Sektionen nach akuter Leukämie 13 Cytomegaliefälle (3 %). HANSHAW und WELLER (50) isolierten bei 4 von 50 Patienten mit malignen Erkrankungen das Virus aus dem Urin.

Im Gegensatz dazu fanden BENYESH-MELNICK u. Mitarb. (3) keinen deutlichen Unterschied im Vorkommen von Cytomegalovirus bei 42 Kindern mit akuter Leukämie und einer Kontrollgruppe ohne Leukämie. Andere Autoren (17, 54, 97) beschreiben das Auftreten von generalisierter Cytomegalie nach Nierentransplantationen.

Übereinstimmend wird die Ansicht vertreten, daß infolge von Störungen im retikulo-endothelialen System und der immunologischen Abwehrreaktionen eine erhöhte Infektionsgefährdung besteht. Der immunsuppressiven Therapie kommt hierbei eine entscheidende Bedeutung zu.

2.43 Frühgeburtenhäufigkeit

Das Vorkommen von Frühgeburten bei angeborener und generalisierter Cytomegalie ist so groß, daß ein ursächlicher Zusammenhang gesehen werden kann. So gibt MEDEARIS (77) an, daß 55 % der Neugeborenen mit Cytomegalie Frühgeborene sind; KIND (79) nennt 50 %, und nach VORTEL (134) sind es 1/3 der Fälle. SEIFERT und OEHME (91, 109, 110) fanden unter 76 Kindern mit Cytomegalie 39 Frühgeborene (50 %). MIKLOS (83) zählte 11 Frühgeburten bei 12 Cytomegalie-Kindern, und EBERT (30) beobachtete acht von 38 Fällen.

Die gleiche Ansicht, daß die meisten Kinder mit generalisierter Cytomegalie frühgeboren sind, vertreten auch andere Autoren (28, 103). VACZI (130) sieht in dem Vorkommen des Cytomegalovirus bei Frühgeborenen einen bedeutsamen ätiologischen Faktor. In zahlreichen anderen Einzelbeschreibungen dieser Infektionskrankheit werden ebenfalls Frühgeburten erwähnt. Nach diesen Ergebnissen ist also die Cytomegalie zu den pränatalen Krankheiten zu rechnen, die zur Frühgeburt disponieren.

2.5 Infektionsweg

Bei der weiten Verbreitung des Cytomegalovirus und dem wahrscheinlich hohen Durchseuchungsgrad muß postnatal und im späteren Leben mit einer großen Infektionsmöglichkeit gerechnet werden. Nach vorangegangener Infektion kann das Virus noch über lange Zeit im Speichel und Urin ausgeschieden werden (3, 23, 60, 100, 118). Dadurch ist eine Verbreitung durch Kontakt- und Schmierinfektion möglich.

Von weitaus größerer Bedeutung ist der Infektionsweg bei angeborener Cytomegalie. Denkbar ist eigentlich nur eine Infektion der Mutter mit nachfolgender Virämie während der Gravidität, so daß über die Plazenta das Virus übertragen wird.

Vermutungen hierüber wurden bereits vielfach ausgesprochen (48, 58, 69, 78, 92, 97, 109, 115, 134).

KIND (59) hält das Vorkommen von generalisierter Cytomegalie bei Totgeburten und Neugeborenen für einen indirekten Beweis der plazentaren Übertragung. Als sicheren Beweis fordert er den Nachweis typischer Riesenzellen in der Plazenta. LELONG u. Mitarb. (67) haben cytomegale Einschlüsse in den Chorionzotten der Plazenta bei einem tödlich verlaufenen Fall eines Neugeborenen gefunden. ESSBACH (zit. n. 32) beschreibt eine plasmazelluläre Plazentitis bei generalisierter Cytomegalie eines Frühgeborenen. Nach vollständigem Abort eines Feten mit generalisierter Erkrankung sahen ROSENSTEIN u. Mitarb. (99) Nekrosen und typische cytomegale Einschlüsse in den Chorionzotten.

Der diaplazentare Infektionsweg gilt daher als gesichert. Er ist auch bei anderen Infektionskrankheiten bekannt.

Eine Cytomegalovirus-Infektion bei Erwachsenen verläuft in den allermeisten Fällen symptomlos oder uncharakteristisch. Sie dürfte daher selten durch die Anamnese zu erfassen sein. So war die Mutter eines Kindes mit angeborener Cytomegalie in der 5. Schwangerschaftswoche grippeähnlich erkrankt gewesen (62). Das Virus wurde vom Kind isoliert, die Mutter hatte neutralisierende Antikörper. Bei einem anderen frühgeborenen Kind mit angeborener Cytomegalie hatte die Mutter im 3. Schwangerschaftsmonat für 3-4 Tage Fieber und Husten (123). MEDEARIS (78) berichtet von zwei Müttern Erkrankungen der Atemwege in der Gravidität, und die Kinder zeigten dann angeborene Cytomegalie. Eine der Mütter schied post partum noch zehn Monate lang das Virus aus. Die letzten fünf Monate davon fielen bereits in eine neue Gravidität. Dieses nachfolgende Kind wurde völlig gesund geboren. Hierzu nimmt der Autor an, daß es nur bei der ersten Infektion zur Virämie komme, die zu einer intrauterinen Erkrankung führt.

Es ist also möglich, daß eine Erstinfektion der Mutter lediglich als leichte "grippeähnliche" Erkrankung auftritt. Fällt die vorübergehende Virämie zeitlich in eine Gravidität, dann ist mit einer Infektion in utero zu rechnen.

2.6 Virusbedingte Entwicklungsstörungen

10 % aller angeborenen Mißbildungen sollen virusbedingt sein (127). Seit GREGG 1941 die Zusammenhänge um die Rubeolenembryopathie erklärte, wurden gleichartige Mißbildungen auch nach anderen Virusinfektionen gefunden (28, 126). Für das Erscheinungsbild der Entwicklungsstörungen ist weniger die Virusart als vielmehr der Zeitpunkt der einsetzenden Schädigung durch die Infektion ausschlaggebend, die ihre intensivste Wirkung nur in einer kritischen Phase der Organentwicklung entfaltet. Das Virus bleibt nach der Infektion latent in der Zelle, während Wachstum und Differenzierung nur langsam vorgehen. Wird der Entwicklungsprozeß beschleunigt, bei beginnender Organdifferenzierung werden die Nukleinsäuren aktiviert, dann bestehen besonders günstige Bedingungen für eine Virusaktivität. Embryonales Gewebe stellt wegen seines intensiven Stoffwechsels einen ausgezeichneten Nährboden für Viren dar. Diese Eigenschaft wird auch in der Zellkultur nutzbar gemacht.

Anders als der mütterliche Körper reagiert das embryonale Gewebe auf die Virusinfektion "nicht mit Entzündung im Sinne der postnatalen Pathologie, sondern mit Degeneration und Nekrobiose der Zellen in den befallenen Organen" (73). Es kommt so zu einem reaktionslosen Gewebsuntergang mit ausgeprägter Defektbildung.

Eigentliche Mißbildungen sind das Ergebnis einer gestörten Embryogenese, also Embryopathien. Fetopathien sind eher als abweichende Weiterentwicklungen von bestimmten Organen oder Geweben zu betrachten (40). Entscheidend für die Entstehung der meisten angeborenen Mißbildungen soll die Zeit zwischen der 3. und 12. Schwangerschaftswoche sein, besonders vom 20. bis 40. Tag (45).

Es besteht also eine Phasenspezifität, die vom Differenzierungsgrad der Frucht abhängig ist. Verschieden ist die kausale Pathogenese, während die formale Pathogenese weitgehend gleich ist (40).

Nach DOERR (26) reagiert der fetale Organismus vom 6. Monat an bereits ähnlich wie der eines Neugeborenen. Fetopathien sind demnach durch eine sekundäre Veränderung der befallenen Organe gekennzeichnet, stellen aber keine echten Mißbildungen durch Schäden aus der Zeit der Organogenese dar.

Bei ausgeprägten Defektbildungen mit Funktionsstörungen von fetopathischer Art, die entweder zum pränatalen Tode führen oder postnatal manifest werden, wird man daher im erweiterten Sinne auch von angeborenen Mißbildungen sprechen, da der Schaden pränatal entstanden ist.

2.7 Entwicklungsstörungen und Cytomegalie

In der Literatur findet sich eine Reihe von Hinweisen auf Mißbildungen bei gleichzeitigem Vorkommen von angeborener Cytomegalie.

MIKLOS (84) beobachtete unter 26 Obduktionen nach Cytomegalie acht Entwicklungsanomalien (30 %) verschiedener Organe. Sie lagen damit um das Zweieinhalbfache höher als bei einem unselektierten Obduktionsgut mit anderen Diagnosen. In fünf Fällen wurden Anomalien des Herzens und der großen Gefäße, in zwei Fällen des Gehirns und einmal Mongolismus gefunden. Bei 76 Cytomegalieerkrankungen sahen SEIFERT und OEHME (110) 12 Kinder (16 %) mit Mißbildungen. Bemerkenswert liegt hier die Verteilung: bei 14 generalisierten Fällen eine Mißbildung, bei 62 lokalisierten Formen elf Mißbildungen.

EBERT (30) berichtet von sieben Mißbildungen (18 %) bei insgesamt 38 Cytomegalien. Sie fanden sich nur bei der lokalisierten Form. Es waren im einzelnen: Herzfehler (4), kongenitale zylindrische Bronchiektasen (1), Atresie der extrahepatischen Gallenwege (1) und Mikrodaktylie (1).

Die auffallende Übereinstimmung der Ergebnisse beider Autoren, daß Mißbildungen bei der lokalisierten Cytomegalie häufiger auftreten, bestätigt die Vermutung, wonach die lokale angeborene Form "ein Spätstadium einer ehemals generalisierten Form darstellen kann, wobei nicht unbedingt der Nachweis von Residuen zu erwarten ist" (EBERT, 30).

Bei einer mütterlichen Erkrankung mit Infektion der Frucht muß es nicht zwangsläufig zu Mißbildungen kommen. Die vorliegenden Mißbildungsquoten lassen einen gewissen Vergleich mit der Häufigkeit des Auftretens von Rubeolenembryopathien zu, die nach vorangegangener mütterlicher Infektion zwischen 8 und 17 % schwankt (73).

Eine andere bemerkenswerte Mitteilung gibt HANSHAW (46). Von insgesamt 42 Kindern mit angeborener und generalisierter Cytomegalie zeigten 34 Kinder (81 %) Folgen, die mit einer Infektion des Zentralnervensystems im Zusammenhang standen. Der Autor nimmt an, daß diese Kinder intrauterin nur eine leichte Enzephalitis durchmachten. Dennoch unterschieden sie sich später im Verhalten deutlich von normalen Kindern; sie waren in ihrer Entwicklung erheblich retardiert.

Ebenfalls von HANSHAW (47) stammen die Untersuchungen von 41 mikrozephalen Kindern, von denen 18 (44 %) komplementbindende Antikörper aufwiesen. Von 127 normalen Kindern gleichen Alters (5 Monate bis 8 Jahre) waren nur 5 (4 %) seropositiv.

Im ersten Fall müssen die Folgeerscheinungen am Zentralnervensystem ursächlich mit der generalisierten Erkrankung im Zusammenhang gesehen werden. Das deutlich vermehrte Vorkommen von komplementbindenden Antikörpern ist zwar kein endgültiger Beweis für einen cytomegaliebedingten Schaden, dennoch muß eine intrauterine Infektion als mögliche Ursache angenommen werden.

Weiterhin werden noch Einzelfälle von beobachteten Entwicklungsanomalien bei Cytomegalie mitgeteilt, die sämtlich bei der generalisierten Form auftraten (5, 8, 18, 21, 33, 34, 38, 44, 63, 69, 75, 76, 78, 80, 91, 103, 118, 123, 125, 132, 138).

Unter 41 Fehlbildungen waren folgende Organe betroffen:

- 30 Fälle mit Gehirnbeteiligung (Hydranenzephalus, Mikro-
zephalus, Mikrogyrie, Porenzephalus, Hydro-
zephalus internus, Aplasie einer Kleinhirn-
hemisphäre, Mikrophthalmie, zahlreiche Ne-
krose- und Verkalkungsherde),
- 1 Fall mit Zeichen eines frühkindlichen Hirnschadens
(Kind überlebte),
- 6 Kinder mit angeborenen Herzfehlern,
- 1 Kind mit Lungenzysten,
- 1 Kind mit fehlendem Ductus hepaticus,
- 1 Kind mit Gehördefekt,
- 1 Kind mit multiplen ossären Mißbildungen (Skoliose,
Schiefkopf, Synostosen der Schädelknochen).

Nicht mitgezählt wurde ein Kind mit Mikrophthalmus, Cornea-
trübung und Gaumenspalte bei generalisierter Cytomegalie, da
die Mutter während der Schwangerschaft wiederholt Röntgenbe-
strahlungen wegen einer Leukämie erhalten hatte (20).

Diese Übersicht zeigt einen sehr viel größeren cerebralen
Mißbildungsanteil. Zählt man die Beobachtungen von MIKLOS
(84) und EBERT (30) hinzu, sie enthalten eine relativ hohe
Herzfehlerquote, so ist der Anteil von Gehirnanomalien immer
noch evident. Ein Vergleich der Ergebnisse von HANSIAW (46,
47) mit den aufgezählten Einzelfällen zeigt, daß das Zentral-
nervensystem bei einer intrauterinen Cytomegalovirusinfektion
insgesamt häufiger geschädigt wird. Fehlentwicklungen vom
fetopathischen Typ scheinen zahlreicher aufzutreten.

In diesem Zusammenhang soll die Ansicht von THALHAMMER (123)
erwähnt werden, der die angeborene Cytomegalie als eminent
chronisch verlaufende pränatale Infektionskrankheit ansieht.
Die Frage, ob eine gewisse Affinität des Virus zum Zentral-
nervensystem besteht, läßt sich nicht eindeutig beantworten.

Das mitgeteilte Zahlenmaterial ist insgesamt zu gering und zu verschieden, um daraus diesen Schluß ziehen zu können.

Nach HANSHAW (46) zeigen etwa 50 % der Frauen im gebärfähigen Alter serologisch eine früher abgelaufene Cytomegalovirusinfektion. Das bedeutet, daß eine Erstinfektion mit ihren möglichen teratogenen Folgen während der Schwangerschaft relativ selten zu erwarten ist. Welche Faktoren, außer dem Zeitpunkt der Infektion, für den Verlauf der Cytomegalie in utero von Bedeutung sind, ist noch weitgehend ungeklärt. Derzeitig kann wohl ein Zusammenhang zwischen angeborenen Fehlentwicklungen und Cytomegalovirusinfektion als gesichert gelten.

In welchem Umfang Mißbildungen zu erwarten sind, wird vom Durchseuchungsgrad der Bevölkerung und damit von der Verbreitung des Virus abhängen.

3. Angaben im Schrifttum über das Vorkommen von Antikörpern

Seitdem es gelang, das Cytomegalovirus in der Gewebekultur zu züchten, und somit ein Antigen zur Verfügung stand, wurden zahlreiche Ergebnisse über den Nachweis von Antikörpern bei gesunden Personen veröffentlicht. Der Neutralisationstest und die Komplementbindungsreaktion erwiesen sich als geeignete serologische Untersuchungsmethoden.

Die Durchseuchung der Normalbevölkerung in verschiedenen Ländern wurde durch den spezifischen Antikörpernachweis ermittelt. Dabei konnten bedeutsame Erkenntnisse zum Wesen dieser Viruskrankheit aus epidemiologischer Sicht gewonnen werden.

ROWE u. Mitarb. (101) berichteten 1956 erstmals über das Vorkommen komplementbindender Antikörper bei der Normalbevölkerung von Bethesda (USA):

Tabelle 1

Alter	Anzahl / Gesamtzahl positiv getestet	% positiv
Geburt ⁺⁾	12 / 17	71
6 Wochen ⁺⁾	5 / 17	29
6 - 23 Mon.	3 / 21	14
2 - 4 J.	11 / 36	31
5 - 9 J.	11 / 33	33
10 - 15 J.	22 / 49	45
18 - 25 J.	52 / 98	53
über 35 J.	42 / 52	81

⁺⁾ Nabelschnurblut wurde untersucht und Serum dieser Kinder 6 Wochen wieder getestet.

Weitgehende Übereinstimmung mit dieser Antikörperverteilung fanden THALHAMMER und ROWE (122) auch bei der Normalbevölkerung in Wien. Es wurden 91 Seren getestet.

Bei vergleichenden Untersuchungen über das Vorkommen von komplementbindenden Antikörpern und Virusausscheidung im Speichel und Urin kamen ROWE u. Mitarb. (100) zu folgender Feststellung:

1. 108 normale Neugeborene im Alter bis zu fünf Tagen wurden getestet. Alle waren virusnegativ.
70 von ihnen wurde Nabelschnurblut zur serologischen Untersuchung entnommen. Davon hatten 50 (71 %) komplementbindende Antikörper.
2. Eine Gruppe von 47 gesunden Heimkindern im Alter von acht Monaten bis zu vier Jahren wurde untersucht.
26 Kinder hatten keine Antikörper und waren virusfrei.
21 Kinder (44 %) waren seropositiv. Von ihnen schieden 13 (63 %) Cytomegalovirus aus.
3. 26 gesunde Erwachsene hatten alle einen virusnegativen Mundabstrich.
17 (63 %) zeigten komplementbindende Antikörper bei einem Titer zwischen 1:8 und 1:64.

In Ungarn kamen VACZI u. Mitarb. (130) bei Untersuchungen auf komplementbindende Antikörper zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 2

Alter	Anzahl getestet	Anzahl positiv	% positiv
Umbilicalblut	88	41	47
2 - 24 Mon.	34	6	18
4 - 14 J.	120	33	28
14 - 30 J.	100	35	35
über 30 J.	100	51	51
insgesamt	442	166	= 38 %

Eine normale Population in London, untersucht von STERN und ELEK (116), zeigte folgende Durchseuchung:

Tabelle 3

Alter	Anzahl positiv	Anzahl getestet	% positiv
0 - 1/2 J.	3	9	33
1/2 - 5 J.	4	93	4
5 - 10 J.	15	97	15
10 - 15 J.	54	257	21
15 - 25 J.	47	130	36
25 - 35 J.	62	114	54
35 - 70 J.	46	85	54
insgesamt	231	785	

HANSHAW (47) fand bei Normalpersonen in den USA ~~diese~~ Antikörperverteilung:

Tabelle 4

Alter	Anzahl positiv	Anzahl getestet	% positiv
0 - 5 Mon.	17	48	35,4
5 - 24 Mon.	2	77	2,6
2 - 6 J.	5	79	6,3
6 - 10 J.	18	201	9,0
10 - 17 J.	5	23	21,7
17 - 40 J.	60	159	37,7
insgesamt	107	587	

Bei 626 Personen in Finnland ermittelten HALONEN und KÄMRLÄINEN (zit. n. 61) bei nur drei Altersgruppen eine etwas größere Antikörperhäufigkeit:

Tabelle 5

Alter	% positiv
10 - 12 Jahre	47
15 - 35 Jahre	68
36 - 60 Jahre	81

Eine andere Übersicht über das Vorkommen von komplement-bindenden Antikörpern in Puerto Rico geben MENDEZ-CASHION u. Mitarb. (81). Sie untersuchten von 1961 bis 1962 99 Kinder und 99 Erwachsene, die noch nie die Insel verlassen hatten.

Tabelle 6

Alter (Jahre)	Anzahl getestet	Anzahl positiv	% positiv
1	20	2	10
2	20	3	15
3	20	6	30
4	20	5	25
5 - 11	19	4	21
20 - 29	10	6	60
30 - 39	20	14	
40 - 49	20	14	70
50 - 59	20	20	
über 60	29	20	92

In Schweden (Stockholm) untersuchte CARLSTRÖM (12) 242 Personen aller Altersklassen auf neutralisierende und komplementbindende Antikörper.

Tabelle 7

Alter	Gesamtzahl getestet	Anzahl positiv KBR	Anzahl positiv Neutr.-Test
0 - 6 Mon.	15	7	7
7 - 24 Mon.	11	4	7
2 - 4 J.	21	3	5
5 - 7 J.	27	6	6
8 - 10 J.	11	3	3
11 - 15 J.	38	11	16
16 - 50 J.	78	36	43
über 50 J.	41	26	33

Diese Übersicht zeigt zugleich das Vorkommen von neutralisierenden und komplementbindenden Antikörpern bei demselben Untersuchungsgut. Seren mit positiver Komplementbindungsreaktion waren in allen Fällen auch positiv im Neutralisationstest. Diese Feststellung stimmt mit den Beobachtungen von ROWE u. Mitarb. (101) überein. Der Autor (12) kommt zu der Ansicht, daß beide Untersuchungsmethoden für den Antikörpernachweis gegen das Cytomegalovirus geeignet sind. Hierauf soll später noch eingegangen werden.

KRECH u. Mitarb. (64) geben folgende Zahlen für das Antikörpervorkommen in der Schweiz an. Bei 329 Nabelschnurblutproben fanden sie in ca. 65 %, bei 1/2 - 2jährigen Kindern in 20 % und bei Erwachsenen in etwa 40 % positive Resultate in der Komplementbindungsreaktion.

CRAIGHEAD u. Mitarb. (17) untersuchten eine Anzahl von Patienten vor und nach Nierentransplantationen. Die postoperativen Ergebnisse können hier nicht berücksichtigt werden, da die immunologischen Bedingungen durch die Therapie sich erheb-

lich verändert hatten. Nur die Antikörperhäufigkeit vor der Operation soll zum Vergleich herangezogen werden. Danach sah die präoperative Antikörperverteilung folgendermaßen aus:

Tabelle 8

Alter (Jahre)	Anzahl getestet	Anzahl positiv	% positiv
10 - 19	9	1	11
20 - 29	7	2	29
30 - 39	11	8	73
über 40	7	6	86

Diese vorliegenden Ergebnisse aus geographisch sehr unterschiedlichen Regionen bestätigen, daß das Cytomegalovirus weit verbreitet ist. Sie zeigen in der altersmäßigen Antikörperverteilung eine große Ähnlichkeit. Zur Zeit der Geburt (Tabelle 1 und 2) finden sich Antikörper fast so häufig wie in den höchsten Altersgruppen. Sie nehmen jedoch schnell ab, und das Minimum liegt offensichtlich bei einem Alter von etwa 2 Jahren. Danach ist bis zum Erwachsenenalter ein allmählicher und bleibender Anstieg zu verzeichnen, der wiederum regional unterschiedliche Höhen erreicht.

4. Untersuchungen über das Vorkommen von Antikörpern bei Kindern aus Berlin

4.1 Material

Zur Untersuchung auf komplementbindende Antikörper gegen das Cytomegalovirus gelangten 134 Seren von nichtausgewählten Kindern aus dem Kaiserin Auguste Victoria Haus (Universitätskinderklinik)⁺⁾ im Alter von 5 Stunden bis zu 12 Jahren. Die Probanden wurden in 4 Altersklassen eingeteilt: 13 Kinder im Alter bis zu 5 Monaten, 40 Kinder von 1/2 - 2 Jahren, 47 Kinder von 3 - 6 Jahren und von 7 - 12 Jahren waren es 34 Kinder. Unter den Patienten befand sich kein Verdachtsfall auf Cytomegalie. Es handelte sich also um ein durchschnittliches pädiatrisches Beobachtungsgut.

Die Blutproben wurden bei routinemäßigen Blutentnahmen gewonnen, danach zentrifugiert, das Serum in Ampullen abgefüllt und bei -20 Grad(C) bis zur Untersuchung aufbewahrt. Vor dem Gebrauch wurden alle Seren bei +56 Grad(C) für 30 Minuten inaktiviert.

4.2 Methode

Die Untersuchungen mittels der Komplementbindungsreaktion erfolgten im Robert Koch-Institut, und die Ergebnisse wurden mir für die Auswertung freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die Methodik soll kurz beschrieben werden.

+) Ein Wort des Dankes gilt Herrn Prof. Dr. Loeschke und Herrn Dr. Stück für die Bereitstellung des Untersuchungsmaterials.

Das Antigen für die Komplementbindungsreaktion wurde folgendermaßen hergestellt.

Menschliche embryonale Lungenfibroblasten-Kulturen mit einem Erhaltungsmedium (Eagle's Medium mit 2 % Kälberserum) wurden in Roux-Flaschen gehalten und mit Cytomegalovirus (Stamm C-87) beimpft. Bei vollständigem CPE nach etwa 10 - 12 Tagen wurde der Zellrasen 1x mit BPB (Bikarbonat-Phosphat-Puffer) gewaschen, durch Trypsin gelöst, in Tris-Puffer aufgenommen, 2x in Tris gewaschen, 15 Minuten bei 3000 U/Min. zentrifugiert und das Sediment in Tris-Puffer aufgenommen. Je 12 ml der Zellsuspension wurden ultraschallbehandelt (2x 1 Minute), danach wieder gemischt, die Zelltrümmer abzentrifugiert (15 Minuten bei 3000 U/Min.) und der Überstand als Antigen verwendet. Das Antigen wurde gegen ein Standardserum und sicher positive Patientenserum ausgetestet und in einer Verdünnung von 1:4 in der Komplementbindungsreaktion verwendet.

Die Antigenherstellung entspricht im wesentlichen der Methode von BENYESH-MELNICK(6). Die Komplementbindungsreaktion wurde nach der KOLMER-Methode ausgeführt.

4.3 Ergebnisse

Von 134 Kindern, die unter sehr verschiedenen Diagnosen zur stationären Behandlung aufgenommen worden waren, wurden die Seren auf komplementbindende Antikörper gegen das Cytomegalovirus untersucht.

In der Komplementbindungsreaktion wurde bei vollständiger Bindung ein Titer (Serumverdünnung) von 1:4 oder höher als positiv gewertet.

Nach 4 Altersklassen geordnet (Tabelle 9) ergab sich folgende Antikörperverteilung. Bis zum Alter von 5 Monaten hatten 6 von 13 Kindern (46 %) Antikörper. Im Alter von 1/2 - 2 Jahren reagierten 8 von 40 Seren (20 %) positiv. In der Gruppe von 3 - 6 Jahren waren es 10 von 47 (21 %), und in der Altersklasse der 7 - 12jährigen zeigten 7 von 34 (21 %) eine positive Reaktion.

Von insgesamt 134 Kindern bis zu 12 Jahren wurden also bei 31 Kindern (23 %) komplementbindende Antikörper gegen Cytomegalovirus nachgewiesen.

Tabelle 9

Alter	Anzahl getestet	Anzahl positiv	% positiv
0 - 5 Monate	13	6	46
1/2 - 2 Jahre	40	8	20
3 - 6 Jahre	47	10	21
7 - 12 Jahre	34	7	21
insgesamt	134	31	= 23 %

5. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Wie aus der Literatur ersichtlich ist, gewinnt die Cytomegalie in der perinatalen Medizin und Pädiatrie zunehmend an Bedeutung. Geeignete virologische und serologische Methoden waren die Voraussetzung, neue Erkenntnisse über diese Erkrankung zu gewinnen. Erst in den letzten Jahren war es möglich, durch den Nachweis spezifischer Antikörper und die Virusisolierung die Infektionshäufigkeit mit dem Cytomegalovirus bei verschiedenen Populationen festzustellen.

Für serologische Untersuchungen erwiesen sich die Komplementbindungsreaktion und der Neutralisationstest als geeignete Methoden. Bei vergleichenden Untersuchungen sahen ROWE und Mitarb. (101) sowie CARLSTRÖM (12), daß bei Kindern und Jugendlichen die Resultate beider Methoden weitgehend übereinstimmten. In höheren Altersklassen waren Abweichungen zu erkennen; der Neutralisationstest reagierte bei demselben Untersuchungsmaterial häufiger positiv (Tabelle 7).

MEDEARIS (78) fand, daß 77 % der Cytomegalovirus-Ausscheider einen Antikörpertiter von 1:80 und höher, dagegen 51 % der Nichtausscheider nur einen Titer von 1:10 und niedriger hatten. Postnatal gehen frische Infektionen mit Virusausscheidung einher, die jedoch gewöhnlich nicht viel länger als 1 Jahr anhält. Zu dieser Zeit bestehen hohe Antikörpertiter. Mit dem Verschwinden der Virusausscheidung sinken die hohen Titer langsam ab (64). Sehr niedrige Antikörpertiter werden späterhin möglicherweise exakter im Neutralisationstest erfaßt. Die Unterschiede bei beiden serologischen Verfahren werden so verständlich.

Bei Vorkommen ausreichender Antikörper bis zum Erwachsenenalter wird daher die Anwendung der Komplementbindungsreaktion als berechtigt angesehen, besonders bei der Suche nach Virusausscheidern (64), ferner auch als Methode für epidemiologische Untersuchungen (47).

Die Spezifität der serologischen Methoden zum Nachweis von Cytomegalie-Antikörpern ist durch Versuche erwiesen. Nicht nur bezüglich der Infektion verhält sich das Cytomegalovirus streng artspezifisch, sondern auch serologisch. Sowohl mit Cytomegalovirus-Antigen von Mäusen als auch mit nichtinfizierten Gewebekulturen traten in Verbindung mit menschlichen Seren, die Antikörper enthielten, keine Reaktionen auf. Dieselben Seren reagierten jedoch mit dem homologen menschlichen Antigen (78). Ebenso wurde keine Kreuzreaktion mit anderen Antigenen (Herpes simplex- und Adenovirus) beobachtet (78, 101). Die Komplementbindungsreaktion als Nachweismethode für Cytomegalie-Antikörper muß daher als spezifisch angesehen werden, auch wenn positive Titer in vergleichsweise niedrigen Bereichen liegen.

Die Auswertung der vorliegenden Resultate der Komplementbindungsreaktion erfolgte nach Angaben aus der Literatur, besonders zur Festlegung des Grenztiters (29, 56, 61, 100, 116, 118, 130).

Das serologische Verhalten des Cytomegalovirus als Antigen wurde erstmals von WELLER u. Mitarb. (139) untersucht. Es konnten 4 verschiedene Subtypen differenziert werden. Andere Versuche mit 7 verschiedenen Virusstämmen und homologen negativen und positiven Seren in der Komplementbindungsreaktion bewiesen, daß jeder Virusstamm ein gruppenspezifisches Antigen besitzt. Jedes Serum gab identische positive oder negative Ergebnisse gegen jedes Virus (116).

Die Autoren halten daher die Verwendung nur eines Stammes als Antigen für epidemiologische Erhebungen für berechtigt.

Für die Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Cytomegalovirus wird der Nachweis entsprechender Antikörper zugrunde gelegt. Die Resultate der Untersuchungen auf komplementbindende Antikörper bei 134 Patienten einer Berliner Kinderklinik wurden in 4 Altersklassen zusammengefaßt, entsprechend den Literaturangaben, jedoch mit der Trennung in vorschulpflichtiges Alter und Schulalter, um bei neuen Kontakt- und Infektionsmöglich-

keiten Unterschiede in der Antikörperhäufigkeit zu erfassen. Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen bis zu 5 Monaten waren in 46 %, bei Kindern bis zu 2 Jahren in 20 %, im Alter von 3 - 6 Jahren in 21 % und von 7 - 12 Jahren in 21 % komplementbindende Antikörper nachzuweisen.

Vergleichsweise fanden ROWE u. Mitarb. (101) bei Neugeborenen zur Zeit der Geburt in 71 %, im Alter von 6 Wochen 29 %, bei 1/2 - 2jährigen 14 %, bei 2 - 4jährigen 31 %, bei 5 - 9jährigen 33 % und 10 - 15jährigen 45 % der untersuchten Kinder komplementbindende Antikörper (Tabelle 1). VACZI u. Mitarb. (130) geben das Antikörpervorkommen für Neugeborene (Nabelschnurblut) mit 47 %, für Kinder von 2 - 24 Monaten mit 18 % und von 4 - 14 Jahren mit 28 % an (Tabelle 2). STERN und ELEK (116) nennen für die Altersklassen 0 - 1/2 Jahr 33 %, 1/2 - 5 Jahre 4 %, 5 - 10 Jahre 15 % und 10 - 15 Jahre 21 % (Tabelle 3). Weiterhin fand HANSHAW (47) bei Kindern bis zu 5 Monaten 35 %, von 5 - 24 Monate 2,6 %, bei 2 - 6jährigen 6,3 % und bei 6 - 10jährigen 9 % der untersuchten Kinder mit komplementbindenden Antikörpern (Tabelle 4). Bei KRECH u. Mitarb. (64) sind es 65 % für Nabelschnurblut, 20 % bei 1/2 - 2jährigen und 40 % bei Erwachsenen.

Diese Vergleichszahlen zeigen, daß zur Zeit der Geburt und unmittelbar danach häufiger als im späteren Kindesalter Antikörper zu erwarten sind, die offensichtlich diaplazentar übertragen werden. Die Antikörperhäufigkeit bei Neugeborenen läßt also in gewissem Umfang einen Rückschluß auf die Durchseuchung bei Erwachsenen zu. Wenn HANSHAW (46) angibt, daß etwa 50 % der Frauen im gebärfähigen Alter Antikörper besitzen, so stimmen die beobachteten Werte bei Neugeborenen damit näherungsweise überein. Die untersuchten Berliner Kinder in den ersten 5 Lebensmonaten wiesen eine Antikörperhäufigkeit von 46 % auf. Dieser Wert entspricht somit den Erwartungen.

Nach dem Verschwinden der diaplazentaren Antikörper werden bei Säuglingen und Kleinkindern Antikörper seltener gefunden. Diese Lücke muß erst durch Infektion mit nachfolgend eigener Antikörperbildung ausgefüllt werden. Die Angaben für diese Altersklasse um 2 Jahre schwanken zwischen 2,6 und 18 %. Bei Berliner Kindern entsprechenden Alters wurde ein Vorkommen von 20 % festgestellt. Dieser Wert liegt damit höher als vergleichbare Literaturangaben.

Bei Kindern von 3 - 6 Jahren wurden in 21 % der untersuchten Fälle komplementbindende Antikörper gefunden. Eine altersentsprechende Angabe in der Literatur findet sich nur bei HANSHAW (47) mit 6,3 % für 2 - 6 jährige Kinder. Zum Vergleich soll noch eine Mitteilung von ROSSI (145) erwähnt werden. Er nennt für Kinder von 1 - 5 Jahren die Häufigkeit komplementbindender Antikörper mit folgenden Zahlen:

Distrikt Columbia (USA) 15 %, Paris 41 %, Helsinki 69 % und Ägypten 85 %. Diese Zahlen stehen für sich allein, da keine Angaben über entsprechend andere Altersgruppen mitgeteilt werden.

Der zu erwartende Anstieg der Antikörperhäufigkeit in dieser Altersklasse trat bei Berliner Kindern nicht in Erscheinung. Ebenso wurde bei Kindern von 7 - 12 Jahren kein Anstieg im Antikörpervorkommen beobachtet. Der ermittelte Wert betrug gleichfalls 21 %.

Aus epidemiologischer Sicht liegt die Annahme nahe, daß mögliche Infektionen im vorschulpflichtigen Alter bereits sehr früh als Kleinkind erworben werden. Die Frage nach der Ursache des Ausbleibens eines Anstiegs der Antikörperhäufigkeit im Schulalter muß bei der geringen Zahl der untersuchten Kinder noch offen bleiben. Bei Untersuchungen von gesunden Kindern - hier handelte es sich ja um kranke Kinder - in größerer Anzahl wären Abweichungen von den hier erzielten Ergebnissen denkbar.

Mit dem Antikörperrnachweis bei Kindern kann jedoch keine endgültige Aussage über den Zeitpunkt der Infektion getroffen werden. Die Antikörper bei Neugeborenen und in den ersten Monaten müssen als diaplazentar übertragen angesehen werden, da zu dieser Zeit eine eigene Antikörperbildung fehlt oder unerheblich ist. Ein baldiger Anstieg im 2. und 3. Trimenon ist auf körpereigene Produktion zurückzuführen. Sowohl nach postnataler Infektion als auch bei konnataler Cytomegalie kommt es nach Einsetzen der immunologischen Reife zur positiven Seroreaktion. Für die Feststellung des Zeitpunktes der Infektion ist eine alleinige Verlaufskontrolle der Antikörpertiter nicht ausreichend. Zur exakten Diagnosestellung einer Infektion oder Erkrankung an Cytomegalie muß zusätzlich der Virusnachweis in der Gewebekultur gefordert werden. Das gilt besonders für die Unterscheidung zwischen konnataler und postnatal erworbener Cytomegalie.

Mit dieser vorliegenden Untersuchung einer Anzahl von Kindern sollte lediglich das Antikörpervorkommen mit den Literaturangaben verglichen werden. Infolge der geringen Anzahl ist die Aussagekraft deshalb begrenzt. Für eine Gesamtübersicht wird eine Untersuchung aller Altersgruppen der Bevölkerung zu fordern sein. Die genannten Angaben können daher als vorläufige Orientierung über die Durchseuchung mit dem Cytomegalovirus bei Berliner Kindern gelten.

6. Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der Cytomegalie wird anhand der Literatur beschrieben.

Sektionsstatistiken lassen eine Häufigkeit cytomegaler Befunde von etwa 10 % lokalisierte und bis zu 1 % generalisierte Cytomegalien erkennen.

Cytomegalie wird bei malignen Erkrankungen und Leukosen nach immunsuppressiver Therapie häufiger beobachtet.

"Cytomegalovirus-Mononukleose" ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden.

Die intrauterine Infektion bei angeborener Cytomegalie gilt als gesichert. Die Frühgeburtenhäufigkeit soll bis zu 50 % betragen. Mißbildungen sind bei konnataler Cytomegalie beobachtet worden. Das Zentralnervensystem scheint bevorzugt befallen zu sein. Cerebral geschädigte Kinder besitzen häufiger als gesunde Kinder Antikörper gegen das Cytomegalovirus.

Das Antikörpervorkommen bei der Normalbevölkerung in verschiedenen Ländern wird mit 33-70 % für Neugeborene, 2,6-18 % für Kleinkinder bis zu 2 Jahren und ansteigend bis zu 80 % für Erwachsene angegeben.

134 Kinder bis zum Alter von 12 Jahren einer Berliner Kinderklinik wurden auf komplementbindende Antikörper untersucht.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

im Alter bis zu 5 Monaten hatten 6 von 13 Kindern (46 %), von 1/2-2 Jahren 8 von 40 Kindern (20 %), von 3-6 Jahren 10 von 47 Kindern (21 %) und von 7-12 Jahren 7 von 34 Kindern (21 %) komplementbindende Antikörper.

Die Spezifität der serologischen Reaktionen und des Cytomegalovirus als Antigen werden diskutiert. Die Komplementbindungsreaktion ist für Durchseuchungsuntersuchungen eine geeignete Methode. Die Antikörperhäufigkeit ist in der 1. Altersgruppe erwartungsgemäß hoch (46 %). Sie sinkt in der 2. Gruppe weniger stark ab (20 %). Bis zum 12. Lebensjahr ist kein deutlicher Anstieg zu verzeichnen (21 %).

Literaturangaben

- 1) Becker, F.P., J.R. Eddy:
Autoimmune Hemolytic Anemia with Terminal
Lymphoma and Cytomegalic Inclusion Disease.
New York J. Med. 64, 1211 (1964)
- 2) Becker, P., J.L. Melnick, H.D. Mayor:
A Morphologic Comparison between the Deve-
lopmental Stages of Herpes Zoster and
Human Cytomegalovirus.
Exp. Molec. Path. 4, 11 (1965)
- 3) Benyesh-Melnick, M., S.I. Dessy, D.J. Fernbach:
Cytomegaloviruria in Children with Akute
Leukemia and in other Children.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 117, 624 (1964)
- 4) Benyesh-Melnick, M., F. Probstmeyer, R. McCombs,
J.P. Brunschwig, V. Vonka:
Correlation between Infectivity and Physical
Virus Particles in Human Cytomegalovirus.
J. Bact. 92, 1555 (1966)
- 5) Benyesh-Melnick, M., H.S. Rosenberg, B. Watson:
Viruses in Cell Cultures of Kidneys of Chil-
dren with Congenital Heart Malformations
and other Diseases.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 117, 452 (1964)
- 6) Benyesh-Melnick, M., V. Vonka, F. Probstmeyer,
I. Wimberly:
Human Cytomegalovirus: Properties of the
Complement-fixing Antigen.
J. Immunol. 96, 261 (1966)
- 7) Birdsong, Mc L., D.E. Smith, F.N. Mitchell:
Generalized Cytomegalic Inclusion Disease
in newborn infants.
J. Amer. med. Ass. 162, 1305 (1956)
- 8) Birdwell, T.R., R.M. Dimmette:
Cytomegaly of the adrenal gland.
Amer. J. clin. Path. 47, 585 (1967)

- 9) Black, P.H., J.W. Hartley, W.P. Rowe:
Isolation of a Cytomegalovirus from African Green Monkey.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 112, 601 (1963)
- 10) Bodey, G.P., P.T. Wertlake, G. Douglas, R.H. Levin:
Cytomegalic Inclusion Disease in Patients with Akute Leukemia.
Ann. intern. Med. 62, 899 (1965)
- 11) Cangir, A., M.P. Sullivan:
The Occurrence of Cytomegalovirus Infections in Childhood Leukemia.
J. Amer. med. Ass. 195, 616 (1966)
- 12) Carlström, G. :
Virologic studies on Cytomegalic Inclusion Disease.
Acta paediat. scand. 54, 17 (1965)
- 13) Caspers, T.H., D. Lee:
Pulmonary Cytomegalic Inclusion Disease in an Adult.
Amer. J. clin. Path. 33, 238, (1960)
- 14) Cederqvist, L., Ö. Johansson:
Cytological Diagnosis of Generalized Cytomegalic Inclusion Disease.
Acta paediat. scand. 56, 127 (1967)
- 15) Chiari, H.: Zur Kenntniß der Zytomegalie beim Erwachsenen.
Wien. klin. Wschr. 72, 382 (1960)
- 16) Cole, R., A.G. Kuttner:
A filterable virus present in the sub-maxillary glands of guinea pigs.
J. Exp. Med. (Amer.) 44, 855 (1926)
- 17) Craighead, J.E., J.B. Hanshaw, C.B. Carpenter:
Cytomegalovirus Infection After Renal Allograft Transplantation.
J. Amer. med. Ass. 201, 725 (1967)

- 18) Crome, L., N.E. France:
Microgyria and cytomegalic inclusion
disease in infancy.
J. clin. Path. 12, 427 (1959)
- 19) Delvaux, Th.C.: Viral Lesions Complicating in an Adult.
Amer. J. clin. Path. 28, 286 (1957)
- 20) Diamond, I., M.M. Anderson, S.T. McCreadie:
Transplacental transmission of busulfan
(myleran) in a mother with leukemia. Produc-
tion of fetal malformation and cytomegaly.
Pediatrics 25, 85 (1960)
- 21) Diezel, P.B.: Mikrogyrie infolge cerebraler Speicheldrü-
senvirusinfektion im Rahmen einer genera-
lisierten Cytomegalie.
Virchows Archiv 325, 109 (1954)
- 22) Diosi, P., L. Babusceac, C. David:
Cytomegalovirus Type Cytopathic Changes in
Spontaneously Degenerating Human Embryonic
Cell Cultures.
Nature (London) 214, 419 (1967)
- 23) Diosi, P., L. Babusceac, O. Nevinglovschi:
Investigations on urinary excretion of
cytomegalovirus.
Nat. Congr. Med. Microbiol. Summ.(Buk.)1965, 153
- 24) Diosi, P., L. Babusceac, O. Nevinglovschi, A. Stoicanescu:
Duration of Cytomegaloviruria in
Nursery Children.
Path. et Microbiol. (Basel) 29, 513 (1966)
- 25) Diosi, P., O. Nevinglovschi, L. Babusceac, C. David:
Incidence of Cytomegalic Infection in Man.
Path. et Microbiol. (Basel) 30, 453 (1967)
- 26) Doerr, W.: Kyematopathien und perinatale Krankheiten.
Ärztl. Wschr. 12, 721 (1957)
- 27) Donnellan, W.L., S. Chantra-Umporn, J.M. Kidd:
The Cytomegalic Inclusion Cell.
Arch. Path. 82, 336 (1966)

- 28) Dudgeon, J.A.: Virus Infections of the Human Foetus.
Proc. roy. Soc. Med. 59, 1084 (1966)
- 29) Duvall, C.P., A.R. Casazza, P.M. Grimley, P.P. Carbone,
W.P. Rowe:
Recovery of Cytomegalovirus from Adults
with Neoplastic Disease.
Ann. intern. Med. 64, 531 (1966)
- 30) Ebert, W.: Zur Frage der lokalisierten und generali-
sierten Cytomegalie und ihre Bedeutung
für die Entstehung von Fehlbildungen.
Z. Kinderheilk. 98, 350 (1967)
- 31) Ebert, W., O. Hoffmeyer:
Zur Frage des Infektionsweges bei Zytomegalie.
Kinderärztl. Praxis 34, 15 (1966)
- 32) Eichenwald, H.F., G.H. McCracken, S.J. Kindberg:
Cytomegalic Inclusion Disease (aus:
Virus Infections of the Newborn).
Progr. med. Virol., vol. 9, 71-76 (1967)
- 33) Elliott, G.B., K.A. Elliott:
Observations on cerebral cytomegalic
inclusion disease of the foetus and newborn.
Arch. Dis. Childh. 37, 34 (1962)
- 34) Emanuel, I., G.E. Kenny:
Cytomegalic Inclusion Disease of Infancy.
Pediatrics 38, 957 (1966)
- 35) Fisher, E.R., E. Davis:
Cytomegalic Inclusion Disease in the adult.
New Engl. J. Med. 258, 1036 (1958)
- 36) Frank, D.J., W.D. Devaux, J.R. Perkins, F.V. Perrin:
Fetal Ascites and Cytomegalic Inclusion
Disease.
Amer. J. Dis. Childh. 112, 604 (1966)
- 37) Gajl-Peczalska, K.:
Cytomegalic Inclusion Disease.
Arch. Dis. Childh. 42, 14 (1967)

- 38) Gallager, H.S.:
Cytomegalic inclusion disease of infancy.
Amer. J. clin. Path. 22, 1147 (1952)
- 39) Geiler, G.: Über die Erwachsenenform der Cytomegalie.
Frankf. Z. Path. 68, 507 (1957)
- 40) Giordano, A., G. Grampa, E. Guli:
Erfahrungen in den Embryopathien und
Kyematopathien.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 40, 151 (1956)
- 41) Goodpasture, E.W., F.B. Talbot:
Concerning the nature of "protozoan-like"
cells in certain lesions of infancy.
Amer. J. Dis. Child. 21, 415 (1921)
- 42) Gottmann, A.W., E.C. Beatty:
Cytomegalic Inclusion Disease in Children
with Leukemia or Lymphosarcoma.
Amer. J. Dis. Child. 104, 180 (1962)
- 43) De Groodt, M.: Cytodiagnostik der Cytomegalie.
Beitr. path. Anat. 125, 77 (1961)
- 44) Guyton, T.B., F. Ehrlich, W.A. Blanc, M.H. Becker:
New observations in generalized cytomega-
lic inclusion disease of the newborn.
New Engl. J. Med. 257, 803 (1957)
- 45) Hanhart, E.: Angeborene Mißbildungen -
Entstehung und Folgen.
Münch. med. Wschr. 102, 1929 (1967)
- 46) Hanshaw, J.B.: Congenital and Acquired Cytomegalo-
virus Infection.
Pediat. Clin. N. Amer. 13, 279 (1966)
- 47) Hanshaw, J.B.: Cytomegalovirus Complement-fixing
Antibody in Microcephaly.
New Engl. J. Med. 275, 476 (1966)
- 48) Hanshaw, J.B., R.F. Betts, G. Simon, R.C. Boynton:
Acquired Cytomegalovirus Infection.
New Engl. J. Med. 272, 602 (1965)

- 49) Hanshaw, J.B., G. Simon:
Cytomegaloviruses in the Urin of Children
with Hepatomegaly and Abnormal Liver
Function Tests.
Amer. J. Dis. Child. 104, 555 (1962)
- 50) Hanshaw, J.B., T.H. Weller:
Urinary excretion of cytomegaloviruses by
children with generalized neoplastic
disease.
J. Pediat. 58, 305 (1961)
- 51) Hanshaw, J.B., T.H. Weller:
Viruria in Children with Neoplastic Disease
Amer. J. Dis. Child. 100, 595 (1960)
- 52) Heard, B.E., A.M. Hassan, S.M. Wilson:
Pulmonary cytomegalic inclusion-body
disease in a diabetic.
J. clin. Path. 15, 17 (1962)
- 53) Hesse, R., G. Müller:
Cytomegalie und plötzlicher Kindstod.
Frankf. Z. Path. 70, 409 (1960)
- 54) Kanick, R.E., J.E. Craighead:
Cytomegalovirus Infection and Cytomegalic
Inclusion Disease in Renal Homotransplant
Recipients.
Amer. J. Med. 40, 874 (1966)
- 55) Kääriäinen, L., E. Klemola, J. Paloheimo:
Rise of Cytomegalovirus Antibodies in an
Infections-mononucleosis-like Syndrom
after Transfusion.
Brit. med. J. 1966 (I), 1270
- 56) Kääriäinen, L., J. Paloheimo, E. Klemola, T. Mäkelä,
A. Koivuniemi:
Cytomegalovirus-Mononukleosis.
Ann. Med. exp. Fenn. 44, 297 (1966)
- 57) Keuth, U.: Zur Intra-vitam-Diagnose der generali-
sierten Cytomegalie.
Mtschr. Kinderheilk. 106, 272 (1958)

- 58) Kidder, L.A.: Cerebral and Visceral Inclusion Disease of Infancy.
Amer. J. clin. Path. 22, 870 (1952)
- 59) Kind, C.: Generalisierte Cytomegalie bei eineiigen Zwillingen.
Schweiz. med. Wschr. 91, 15 (1961)
- 60) Klemola, E., L. Kääriäinen, J. Paloheimo, T. Mäkelä:
Cytomegalovirus-mononukleosis.
Nordisk Medicin 76, 912 (1966)
- 61) Klemola, E., L. Kääriäinen:
Cytomegalovirus as a Possible Cause of a Disease Resembling Infections Mononucleosis.
Brit. med. J. 1965 (II), 1099
- 62) Kluge, R.C., R.S. Wicksman, T.H. Weller:
Cytomegalic Inclusion Disease of the newborn.
Pediatrics 25, 35 (1960)
- 63) Köszegi, B., I. Piukovich:
Cytomegalia infantum und Herzentwicklungs-anomalie.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 94, 124 (1955)
- 64) Krech, U., M. Jung, F. Jung, Ch. Singeisen:
Virologische und klinische Untersuchungen bei konnatalen und postnatalen Cytomegalien.
Schweiz. med. Wschr. 98, 1459 (1968)
- 65) Krech, U., M. Jung, K. Bärlocher, L. Sege:
Untersuchungen über die Häufigkeit von intrauterinen Infektionen mit Zytomegalie-Virus.
Dtsch. med. Wschr. 93, 469 (1968)
- 66) Lamb, S.G., H. Stern:
Cytomegalovirus Mononucleosis with Jaundice as presenting sign.
Lancet 1966 (II), 1003
- 67) Lelong, M., F. Lepage, Le-Tan-Vinh, P. Tournier, C. Chany:
Le virus de la maladie des inclusions cytomegaliques.
Arch. franc. Pediat. 17, 437 (1960)

- 68) Levine, R.S., N.E. Warner, C.F. Johnson:
Cytomegalic Inclusion Disease in the Gastro-
intestinal Tract of Adults.
Ann. Surg. 159, 37 (1964)
- 69) Linzenmeier, G.: Die Bedeutung des Speicheldrüsenvirus
für den Menschen unter dem morphologi-
schen Bild der Cytomegalie.
Z. Kinderheilk. 71, 162 (1952)
- 70) Mahnke, P.F.: Latente Zytomegalie-Infektion und
Vakzination.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1633 (1963)
- 71) Mahnke, P.F.: Zytomegalie und plötzlicher Tod im
Kindesalter.
Frankf. Z. Path. 70, 621 (1960)
- 72) Margileth, A.M.: The diagnosis and treatment of Genera-
lized Cytomegalic Inclusion Disease
of newborn.
Pediatrics 15, 270 (1955)
- 73) Mayer, J.B.: Pränatale Schäden und ihre Vorbeugung.
Therapiewoche 16, 1525 (1966)
- 74) McAllister, R.M., R.M. Straw, J.E. Filbert, C.R. Goodheart:
Human Cytomegalovirus. Cytochemical Obser-
vations of intracellular Lesion Development
Correlated with Viral Synthesis and Release.
Virology 19, 521 (1963)
- 75) McAllister, R.M., H.T. Wright, W.M. Tasem:
Cytomegalic inclusion disease in newborn
twins.
J. Pediat. 64, 278 (1964)
- 76) McElfresh, A.E., J.B. Arey:
Generalized Cytomegalic Inclusion Disease.
J. Pediat. 51, 146 (1957)
- 77) Medearis, D.N.: Cytomegalic Inclusion Disease. An Ana-
lysis of the Clinical Features Based on
the Literature and Six Additional Cases.
Pediatrics 19, 467 (1957)
- 78) Medearis, D.N.: Observations concerning human cyto-
me-galovirus infection and disease.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 114, 181 (1964)

- 79) Medras, K., B. Zawirska:
Cytomegaly in a 76-year old man with
chronic lymphatic leukemia.
Acta med. Pol. 7, 103 (1966)
- 80) Megevand, P.A.: Embryopathie cérébrale dans un cas de
maladie généralisée des inclusions
cytomégaliqes.
Ann. Paediat. (Basel) 201, 410 (1963)
- 81) Mendez-Cashion, D., M.I. Valcarcel, R.R. de Arellano,
W.P. Rowe:
Salivary gland virus antibodies in Puerto
Rico. Report of a serological survey,
with clinical notes.
Bol. Asoc. Med. de Puerto Rico 55, 447 (1963)
- 82) Mercer, R.D., S. Luse, D.H. Guyton:
Clinical Diagnosis of Generalized Cytome-
galic Inclusion Disease.
Pediatrics 11, 502 (1953)
- 83) Miklos, G.: Cytomegalie (vom Speicheldrüsenvirus ver-
ursachte Einschlußkörperkrankheit) und ihr
gemeinsames Vorkommen mit der interstitiel-
len plasmacellulären Pneumonie der Neuge-
borenen.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 101, 496 (1960)
- 84) Miklos, G.: Über die mit der zytomegalen Einschlußkör-
perchen-Krankheit zusammenhängenden Ent-
wicklungsanomalien.
Orvosi Hetilap 107, 649 (1966)
- 85) Minder, W.H.: Die Ätiologie der Cytomegalia infantum.
Schweiz. med. Wschr. 83, 1180 (1953)
- 86) Müller, J.: Über die protozoenartigen Gebilde in den
Harnkanälchenepithelien Neugeborener.
Virchows Arch. 238, 481 (1922)
- 87) Naeye, R.L.: Cytomegalic Inclusion Disease.
(The fetal disorder).
Amer. J. clin. Path. 47, 738 (1967)
- 88) Nelson, J.S., J.P. Wyatt:
Salivary Gland Virus Disease.
Medicine (Balt.) 38, 223 (1959)

- 89) Oehme, J.: "Cytomegalie" in: Handbuch der Kinderheilkunde (herausgegeben von H. Optz u. F. Schmid) Bd. 5, S.282-86, Springer-Verlag, 1963
- 90) Oehme, J.: Speicheldrüsenviruskrankheit (Zytomegalie); in: Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen; (herausgegeben von R. Haas und O. Vivell) S. 967-76, Lehmanns Verlag München, 1965
- 91) Oehme, J.: Cerebrale Verlaufsform der Cytomegalie.
Mschr. Kinderheilk. 105, 366 (1957)
- 92) Oehme, J.: Klinik und Bedeutung der Zytomegalie.
Münch. med. Wschr. 103, 143 (1961)
- 93) Peace, R.J.: Cytomegalic Inclusion Disease in Adults.
Amer. J. Med. 24, 48 (1958)
- 94) Potter, E.L.: Placental transmission of viruses with especial reference to the intrauterine origin of cytomegalic inclusion body disease.
Amer. J. Obstet. Gynec. 74, 505 (1957)
- 95) Powell, R.D., N.E. Warner, R.S. Levin, J.B. Kirsner:
Cytomegalic Inclusion Disease and Ulcerative Colitis.
Amer. J. Med. 30, 334 (1961)
- 96) Ribbert, H.: Über protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 15, 945 (1904)
- 97) Rifkind, D.: Cytomegalovirus Infection after Renal Transplantation.
Arch. intern. Med. 116, 554 (1965)
- 98) Rinker, C.T., J.P. McGraw:
Cytomegalic Inclusion Disease in Childhood Leukemia.
Cancer 20, 36 (1967)
- 99) Rosenstein, D.C., A. Navarrete-Reyna:
Cytomegalic inclusion disease; Observation of the characteristic inclusion bodies in the placenta.
Amer. J. Obstet. Gynec. 89, 220 (1964)

- 100) Rowe, W.P., J.W. Hartley, H.G. Cramblett, F.M. Mastrotta:
Detection of Human Salivary Gland Virus in
the mouth and urin of children.
Amer. J. Hyg. 67, 57 (1958)
- 101) Rowe, W.P., J.W. Hartley, S. Waterman, H.C. Turner,
R.C. Huebner:
Cytopathogenic Agent Resembling Human Salivary Gland Virus Recovered from Tissue Culture of Human Adenoids.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 92, 418 (1956)
- 102) Rowe, W.P., R.J. Huebner, L.K. Gilmore, R.H. Parott,
T.G. Ward:
Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 84, 570 (1953)
- 103) Sackett, G.L., M.M. Ford:
Cytomegalic inclusion disease with calcification outlining the cerebral ventricles.
Amer. J. Roentgenol. 76, 512 (1956)
- 104) Seifert, G.: Die zytomegale Virusmyocarditis.
Dtsch. med. Wschr. 90, 149 (1965)
- 105) Seifert, G.: Die morphologische Diagnose der Zytomegalie.
Münch. med. Wschr. 103, 139 (1961)
- 106) Seifert, G.: Die Speicheldrüsenviruskrankheit Cytomegalie.
Med. Klinik 54, 1734 (1959)
- 107) Seifert, G.: Die Zytomegalie.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 40, 123 (1956)
- 108) Seifert, G. R. Giesecking:
Zur Ultrastruktur des Speicheldrüsenvirus bei generalisierter Cytomegalie.
Klin. Wschr. 43, 950 (1965)
- 109) Seifert, G., J. Oehme:
Die Bedeutung der Zytomegalie für Pathologie und Klinik.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1759 (1957)

- 110) Seifert, G., J. Oehme:
"Pathologie und Klinik der Cytomegalie"
(Abhandlungen aus dem Gebiete der prakti-
schen Kinderheilkunde, Bd. 2,
VEB Georg-Thieme Verlag, Leipzig, 1957)
- 111) Signer, E.: Cytomegalie bei einem Erwachsenen.
Path. et Microbiol. (Basel) 25, 359 (1966)
- 112) Smith, K.O., L. Rasmussen:
Morphology of Cytomegalovirus (SGV).
J. Bacteriol. 85, 1319 (1963)
- 113) Smith, M.G.: The salivary gland viruses of man and
animals.
Progr. med. Virology, vol. 2, 171-202 (1959)
- 114) Smith, M.G.: Propagation in Tissue Cultures of a Cyto-
pathogenic Virus from Human Salivary
Gland (SGV) Disease.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 92, 424 (1956)
- 115) Smith, M.G., F. Vellios:
Inclusion disease or generalized salivary
gland virus infection.
Arch. Path. 50, 862 (1950)
- 116) Stern, H., S.D. Elek:
The incidence of infection with cytomega-
lovirus in a normal population.
J. Hyg. (Camb.) 63, 79 (1965)
- 117) Stern, H., J. Friedmann:
Intranuclear formation of cytomegalic
inclusion disease virus.
Nature (London) 188, 768 (1960)
- 118) Stern, H., S.M. Tucker:
Cytomegalovirus Infection in the Newborn
and early Childhood.
Lancet 1965 (II), 1268
- 119) Stern, H., H.P. Lambert, W.G. Shakespeare:
Isolation of Cytomegalovirus in an infant
with an Angiosarcoma.
Arch. Dis. Childh. 38, 626 (1963)

- 120) Ter-Grigorova, E.N., T.E. Ivanovskaja:
Concerning the pathological anatomy of cytomegaly in small children. (The disease caused by salivary gland virus)
Arch. Path. (Moskau) 20, 15 (1958)
Ref.: Zbl. Kinderheilk. 70, 269 (1959)
- 121) Thalhammer, O.: Pränatale Virusinfektionen.
Med. Klinik 58, 1586 (1963)
- 122) Thalhammer, O., W.P. Rowe:
Gibt es im Raum von Wien Cytomegalie?
Wien. klin. Wschr. 72, 621 (1960)
- 123) Thalhammer, O., E. Zweymüller:
Angeborene Zytomegalie; nach embryonaler Infektion im Stadium des inaktiven Schadens geboren.
Wien. klin. Wschr. 73, 762 (1961)
- 124) Timmel, H.: Elektronenoptische Untersuchungen des cytomegalen Kerneinschlusses.
Frankf. Z. Path. 73, 514 (1964)
- 125) Tommasi, M., M. Jeune:
A propos des lesions cerebrales de la maladie des inclusions cytomegaliques. Expose d'une observation anatomo-clinique.
Arch. Anat. path. 9, 74 (1961)
- 126) Töndury, G.: Entwicklungsstörungen durch chemische Faktoren und Viren.
Naturwissenschaften 42, 312 (1955)
- 127) Töndury, G.: Die Entstehung angeborener Mißbildungen.
Wien. med. Wschr. 117, 376 (1967)
- 128) Tucker, A.S.: Intracranial Calcification in infants.
Amer. J. Roentgenol. 86, 458 (1961)
- 129) Turpin, R., J. Lafourcade, L. Bocquet:
Un cas de maladie a inclusions cytomegaliques avec cirrhose.
Sem. Hop. (Paris) 35, 3420 (1959)

- 130) Vaczi, L., E. Gönczöl, F. Lehel, L. Geder:
Isolation of Cytomegalovirus and Incidence
of complement-fixing Antibodies against
cytomegalovirus in different Age-groups.
Acta microbiol. Acad. Sci. hung. 12, 115 (1965)
- 131) Verron, G.: Klinische Beiträge zur generalisierten
Cytomegalie.
Ann. Paediat. (Basel) 185, 293 (1955)
- 132) Verse, H.: Zur Differentialdiagnose zwischen konnata-
ler Toxoplasmose und generalisierter Cyto-
megalie.
Mschr. Kinderheilk. 110, 51 (1962)
- 133) Vonka, V., M. Benyesh-Melnick:
Interactions of Human Cytomegalovirus
with Human Fibroblasts.
J. Bact. 91, 213 (1966)
- 134) Vortel, V.: Generalisierte Speicheldrüsenvirusinfek-
tion bei Säuglingen und Kindern.
Frankf. Z. Path. 67, 153 (1956)
- 135) Vortel, V., V. Plachy:
Generalized inclusion syndrome and its
paediatric importance.
Csl. Pediat. 14, 405 (1959)
Ref.: Zbl. Kinderheilk. 71, 282 (1959)
- 136) Weisse, K.: Generalisierte Cytomegalie und lokalisierte
Pneumocystose bei einem Fall von intersti-
tieller, plasmacellulärer, frühinfantiler
Pneumonie.
Z. Kinderheilk. 76, 27 (1955)
- 137) Weller, T.H., J.B. Hanshaw:
Virologic and Clinical Observations on
Cytomegalic Inclusion Disease.
New Engl. J. Med. 266, 1233 (1962)
- 138) Weller, T.H., J.B. Hanshaw, M.E. Scott:
Virologic and Clinical Investigations on
Cytomegalic Inclusion Disease.
Amer. J. Dis. Child. 100, 469 (1960)

- 139) Weller, T.H., J.B. Hanshaw, M.E. Scott:
Serologic differentiation of viruses for
Cytomegalic Inclusion Disease.
Virology 12, 130 (1960)
- 140) Weller, T.H., J.C. Macauley, J.M. Craig, P. Wirth:
Isolation of intranuclear inclusion produ-
cing agents from infants with illness re-
sembling Cytomegalic Inclusion Disease.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 94, 4 (1957)
- 141) Wezel, E.: Zur Symptomatik und Diagnose der generali-
sierten Zytomegalie bei der Graviden.
Kinderärztl. Praxis 35, 247 (1967)
- 142) Wong, Ting-Wa, N.E. Warner:
Cytomegalic Inclusion Disease in Adults.
Arch. Path. 74, 403 (1962)
- 143) Wyatt, J.P., T. Simon, M.L. Trumbuli, M. Evans:
Cytomegalic Inclusion Pneumonitis in
the Adult.
Amer. J. clin. Path. 23, 353 (1953)
- 144) Wyatt, J.P., J. Saxton, R.S. Lee, H. Pinkerton:
Generalized cytomegalic inclusion disease.
J. Pediat. 36, 271 (1950)
- 145) Rossi, E.: Cytomegalie.
Schweiz. med. Wschr. 98, 383 (1968)

Herrn Professor Dr. Henneberg möchte ich ganz besonders danken für die Themenstellung sowie für die vorzügliche Förderung und die stets hilfreiche Beratung.

Lebenslauf

Am 27. Oktober 1938 wurde ich in Leitmeritz geboren, Sohn des Kellners Siegfried Stelzig und seiner Ehefrau Valeria Stelzig.

Die Schulzeit beendete ich 1957 mit dem Abitur an der August Hermann Francke-Oberschule in Halle/Saale.

Von 1960 bis 1966 studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin und bestand am 25.3.66 das Staatsexamen.

Nach der zweijährigen Medizinalassistentenzeit in verschiedenen Berliner Krankenhäusern (Städt. Krankenhaus Tegel-Süd, Krankenhaus der Berliner Vollzugsanstalten, Karl Bonhoeffer-Nervenklinik, Waldkrankenhaus Spandau) erhielt ich am 2.9.68 die Approbation. Seither bin ich als Assistent an der Universitätskinderklinik (Kaiserin Auguste Victoria Haus) tätig.

